



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Marcadores tumorales en el seguimiento post quirúrgico de los pacientes con cáncer colorectal, Hospital Militar Central 2003-2007

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Cirugía General

AUTOR

Alexis Máximo Gómez Consuelo

LIMA – PERÚ
2010

ASESOR

Dr. CORREA TINEO, Santos

Médico Cirujano General del Hospital Militar Central

Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San

Marcos

AGRADECIMIENTOS

Al personal de médicos asistentes, residentes, personal asistencial y administrativo del Departamento de Cirugía del Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”, por su invalorable apoyo.

A mis asesores por su colaboración desinteresada.

DEDICATORIA

A mi padre, Moisés por su constante estímulo y motivación; y a la memoria de mi madre Amalia, que experimentó la naturaleza caprichosa y virulenta del cáncer.

A mis docentes y amigos por su paciencia y comprensión.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Summary	3
3. Introducción	5
4. Planteamiento de la investigación	7
4.1. Planteamiento del problema	7
4.2. Formulación del problema	9
4.3. Marco Teórico	10
4.4. Justificación de la Investigación	20
4.5. Limitaciones de la Investigación	21
4.6. Hipótesis	22
4.7. Formulación de objetivos	22
4.7.1. Objetivo general	22
4.7.2. Objetivos específicos	22
5. Metodología:	24
5.1. Tipo de estudio	24
5.2. Área de estudio	24
5.3. Población de estudio	24
5.4. Procedimientos	25
5.5. Aspectos éticos	26
5.6. Análisis de datos	26

	Página
6. Resultados	28
7. Discusión	40
8. Conclusiones	43
9. Recomendaciones	44
10. Referencias Bibliográficas	45
11. Anexos	52
11.1. Definición de Términos	52
11.2. Grados de evidencia	54

LISTAS DE TABLAS

1. Tabla 1	28
2. Tabla 2	30
3. Tabla 3	32
4. Tabla 4	36
5. Tabla 5	51
6. Tabla 6	51

LISTAS DE GRÁFICOS

1. Gráfico 1	29
2. Gráfico 2	31
3. Gráfico 3	33
4. Gráfico 4	33
5. Gráfico 5	34
6. Gráfico 6	34
7. Gráfico 7	37
8. Gráfico 8	37
9. Gráfico 9	38
10. Gráfico 10	38
11. Gráfico 11	39

LISTAS DE ABREVIATURAS

HMC	Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”
MT	Marcadores tumorales
ACE	Antígeno carcinoembrionario
AFP	Alfafetoproteína
CA	Carcinogenic antigen (Antígeno Cancerígeno)
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i> (antígeno prostático específico)
β-hCG	Fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana
Tg	Tioglobulina
ASCO	<i>Society of Clinical Oncology</i> (Sociedad de Oncología Clínica)
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
DE	Desviación estándar
<i>p</i>	Nivel de significancia

1. RESUMEN

Objetivo: Determinar cuáles son los marcadores tumorales (MT) más utilizados en el monitoreo posquirúrgico de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica y analizar su tendencia a la normalización, así como su utilidad para discriminar las recurrencias.

Material y métodos: Estudio de tipo cohorte retrospectivo en el cual se revisaron las historias clínicas de pacientes que fueron sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorectal en el Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”, durante el periodo Enero 2003-Diciembre 2007, con el objetivo de analizar los resultados del monitoreo por MT.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron un total de 56 casos (61% varones, con una edad promedio de 67.9 ± 13.2 años) de pacientes con cáncer colorectal sometidos a cirugías resectivas. En la mayoría de los casos el cáncer se localizó en colon (83%), era de tipo carcinoma (98%) y se encontraba en estadíos IIIA (48%) o IV (39%) de la clasificación TNM. En el 53% de los casos no se dosó ningún MT en el prequirúrgico, siendo los marcadores más utilizados el ACE (41%) y el CA-19.9 (29%). En promedio durante el prequirúrgico se pudo observar que el número de MT utilizados fue significativamente mayor en el postquirúrgico que en el prequirúrgico (2.2 ± 0.6 vs 0.9 ± 1.1 , $p < 0.001$). En total se registraron 4 (7.1%) de recurrencias, registrándose diferencias significativas entre las medias de los MT pre y post quirúrgicos ACE (13.2 ± 21.3 vs. 83.8 ± 21.3 , $p < 0.001$), Ca-19.9 (28.9 ± 31.2 vs. 82.9 ± 84.8 , $p < 0.001$) y CA-72.4 (17.2 ± 22.6 vs. 235.5 ± 199.3 , $p < 0.001$). no encontrándose mayores diferencias entre

los niveles pre y posquirúrgicos de los MT AFP (5.9 ± 7.9 vs. 2.9 ± 0.4 , $p=0.440$) ni CA-125 (18.6 ± 21.3 vs. 10.0 ± 1.5 , $p=0.569$).

Conclusiones: En la experiencia del Hospital Militar Central el ACE, es el marcador tumoral más utilizado en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica; el cual tuvo utilidad en identificar casos de recurrencia al año de seguimiento. El resto de marcadores tumorales no tuvieron utilidad significativa.

Palabras clave: marcadores tumorales, Antígenos carcinoembrionario; cáncer colorectal.

2. SUMMARY

Objective: To identify tumor markers (MT) more used in the postsurgical monitoring of patients with cancer colorectal summated to surgical resection and analyze its tendency to standardization as well as their utility to discriminate recurrences.

Methods: Retrospective cohort study in which we reviewed all clinical records of patients summated underwent resective surgery for colorectal cancer at the Central Military Hospital "Luis Arias Schreiber, during the period January 2003-December 2007, aimed to analyze the results of the postsurgical monitoring by MT's.

Results: During the study period we identified a total of 56 cases (61% male, with an average age of 67.9 ± 13.2 years) of patients with colorectal cancer summated underwent a resective surgery. Most cancers were located at the colon (83%), were carcinomas (98%) and were in stages IIIA (48%) or IV (39%) of the TNM classification. In 53% of cases no presurgical MT's dosage was made, being the most used markers CEA (41%) and CA-19.9 (29%). On average during the presurgical it was noted that the number of TM used was significantly higher in the postoperative than in the preoperative (2.2 ± 0.6 vs. 0.9 ± 1.1 , $p < 0.001$). In total we identified 4 (7.1%) recurrences, registering significant differences between the mean of pre and post-surgical serological levels of the following MT's: ACE (13.2 ± 21.3 vs. 83.8 ± 21.3 , $p < 0.001$), Ca-19.9 ($28.9 \pm$ vs. $31.2. 82.9 \pm 84.8$, $p < 0.001$), and CA-72.4 (17.2 ± 22.6 vs. 235.5 ± 199.3 , $p < 0.001$). No major differences were founded between pre-and postoperative levels of AFP (5.9 ± 7.9 vs. 2.9 ± 0.4 , $p = 0.440$) and CA-125 (18.6 ± 21.3 vs. 10.0 ± 1.5 , $p = 0.569$).

Conclusions: In the Central Military Hospital experience ACE, is the most widely used tumor marker in monitoring colorectal cancer patients undergoing surgical resection, which was useful in identifying cases of recurrence at one year follow up. The remaining useful tumor markers were not significant.

Keywords: Tumor markers, carcinoembryonic antigen, alpha, colorectal cancer

3. INTRODUCCIÓN

En países de bajos recursos como el nuestro el monitoreo de los marcadores tumorales aún constituye una de las herramientas más útiles cuando se trata de monitorizar a los pacientes oncológicos post resección quirúrgica de la lesión cancerígena.

De acuerdo a la literatura la utilidad de estos marcadores se restringe en gran medida al monitoreo de recurrencias durante el posquirúrgico, para que ello sea cierto se debe tener una idea clara de cuál es la precisión diagnóstica de cada marcador. Siendo esta en la mayoría de los casos muy limitada tal es así que según la evidencia disponible el único marcador que podría utilizarse como una prueba de tamizaje lo suficientemente sensible y específica es el PSA. A pesar de ello hoy en día la gran mayoría de protocolos de seguimiento de pacientes sometidos a cirugías resectivas todavía incluyen el monitoreo de marcadores tumorales, y los cánceres colorectales – que son uno de los cánceres más frecuentes en nuestro hospital.-, no son la excepción. Sin embargo la utilidad de los mismos a ciencia cierta se desconoce.

Recientemente una serie de estudios han llamado la atención de los cirujanos acerca del desconocimiento que existe acerca de la precisión diagnóstica de los marcadores tumorales utilizados para predecir la recurrencia de cáncer colorectal.¹⁻⁶ De acuerdo con el *European Group on Tumour Markers* la utilidad de los marcadores tumorales es irrestricta al conocimiento de los puntos de corte

estandarizados para cada laboratorio, y dada la gran variabilidad que existe entre un país y otro, recomiendan realizar siempre estudios locales al respecto.⁷

Según lo descrito anteriormente para poder explotar la relativa utilidad de los marcadores tumorales es crucial tener una idea, en lo posible estandarizada, de cuál es la precisión diagnóstica de los marcadores tumorales a utilizar. Por esta razón hemos planteado la necesidad de conducir el presente estudio de investigación.

4. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Planteamiento del problema

En la actualidad, sólo unos muy pocos de los cientos de marcadores que han sido descritos en la literatura, han demostrado tener utilidad comprobada como prueba de tamizaje diagnóstica y, sólo unos cuantos, vienen siendo utilizados pero para el monitoreo de recurrencias en el post quirúrgico de los pacientes que fueron candidatos para alguna cirugía resectiva.⁸ Salvo el antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen* o PSA), ningún otro marcador tumoral ha demostrado tener suficiente sensibilidad y especificidad como para ser utilizado como prueba de tamizaje diagnóstico.^{9, 10} Precisamente conocer cuál es la precisión diagnóstica de estos marcadores tumorales es crucial para hacer un uso correcto de los mismos.

Hoy en día la evidencia sobre protocolos de seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal han demostrado que el ACE es el marcador tumoral mas utilizado junto con otros estudios como la colonoscopia y la tomografía .¹¹ Dado que no existe ningún marcador que pueda confirmar por si solo la presencia o recurrencia de una lesión cancerígena, de la misma manera no existe ningún marcador que pueda confirmar la ausencia o cura definitiva de las mismas.¹² En general, gran parte de los cirujanos coincide en considerar a los marcadores tumorales como una prueba de ayuda diagnóstica más y les atribuye un valor predictivo positivo relativamente útil en cirugía como para sospechar la recurrencia de algún cáncer en el posquirúrgico mediano o a largo plazo.¹³

Teóricamente los marcadores tumorales pueden ser de gran utilidad siempre y cuando, nosotros los cirujanos que los utilizamos, tengamos una idea clara de cuál es el valor predictivo positivo y negativo de cada uno.¹⁴ Es decir, si tenemos una idea de cuál es la probabilidad de estos marcadores se eleven en presencia de recurrencia o no se eleven en su ausencia. Y en este punto, algunas de las guías clínicas más importantes disponibles en la literatura internacional son muy claras en precisar la importancia de estandarizar los puntos de corte según el país y el laboratorio de referencia.^{15,}
¹⁶ Lamentablemente ante la falta de estudios locales, lo único que nos queda es extrapolar estos valores de la literatura internacional, con el gran inconveniente, de que no tenemos ninguna certeza de los puntos de corte establecidos, que estos valores sean los mismos en nuestra población que en la población donde fueron validados, por lo general, poblaciones caucásicas y afroamericanas. Si bien algunos grandes estudios tienen un buen grado de validez externa, estos necesariamente pueden ser extrapolados tan libremente a nuestra realidad.

En el seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal el marcador tumoral mas utilizado es el Antígeno Carcinoembrionario.¹⁷⁻¹⁹ De acuerdo a la última actualización de las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en el caso de los pacientes con cáncer colorectal, se recomienda que el ACE se ordene durante el preoperatorio como parte de la organización y planificación quirúrgica. Durante el postoperatorio se debe realizar un

monitoreo de los niveles de ACE cada 3 meses para los cánceres estadios 2 (Duke's B) y 3 (Duke's C) durante al menos durante los primeros 3 años.¹⁶ La ASCO considera al ACE como el marcador tumoral de elección para el seguimiento de la respuesta de la enfermedad metastásica a la terapia sistémica.¹⁶ Así mismo reconoce que la evidencia es insuficiente como para recomendar el monitoreo del CA 19-9 como marcador tumoral para cáncer de colon tanto para el tamizaje, diagnóstico, estadiaje, monitoreo de recurrencias y evaluación de la respuesta al tratamiento, y precisa que este marcador sí es verdaderamente útil pero para un monitoreo de recurrencias en el cáncer de páncreas.¹⁶

Tomando en consideración todo lo descrito anteriormente y la escasa información que existe al respecto en nuestro medio, se ha diseñado el presente estudio de investigación con el fin de rescatar la experiencia de nuestro hospital y conocer cuál fue el grado de precisión diagnóstica del uso de los marcadores tumorales en el monitoreo de los pacientes sometidos a resección quirúrgica en el Hospital Militar Central por presentar cánceres localizados de colon o en recto.

4.2. Formulación del problema

- ¿Cuáles son los marcadores tumorales más utilizados en el monitoreo posquirúrgico de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección

quirúrgica y analizar su tendencia a la normalización, así como su utilidad para discriminar las recurrencias?

4.3. Marco Teórico

Los marcadores tumorales y su definición

Los Marcadores tumorales son sustancias y moléculas derivadas de la actividad del metabolismo celular que a menudo pueden aparecer en la sangre circulante, orina, o tejidos del cuerpo de algunos pacientes con cierto tipo de cáncer, también pueden aparecer como enzimas, proteínas, metabolitos u hormonas, pudiendo ser utilizadas como marcadores tumorales. Dicho de otro modo, cualquier molécula que puede ser identificada durante el proceso de transformación maligna, proliferación, diferenciación y metástasis de las células neoplásicas puede, en última instancia, considerarse un marcador tumoral. Eso sí, los marcadores tumorales pueden ser producidos tanto por el propio tumor o como respuesta a la presencia del mismo. Lamentablemente esto último no necesariamente es cierto porque algunos marcadores tumorales también pueden estar incrementados como consecuencia de lesiones no cancerosas.

Clasificación de los marcadores tumorales

Según lo revisado por Perkins et al, los marcadores tumorales pueden ser clasificados en dos grandes grupos, los marcadores tumorales inespecíficos y los marcadores tumorales específicos (Tabla 1).

Los marcadores tumorales inespecíficos son todos aquellos que por lo general se asocian a la presencia de tejido canceroso pero también pueden estar incrementados en presencia de lesiones no necesariamente malignas o cancerosas. Entre los principales marcadores de este grupo tenemos el CA 27.29, ACE, CA 19-9 y el CA 125. El CA 27.29 es utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento en los pacientes con cáncer de mama metastásico. El ACE es utilizado para detectar la recurrencia de cáncer colorectal, y el CA 19-9 pueden ser muy útil cuando se trata de establecer la naturaleza de masas pancreáticas. CA 125 es útil para el procedimiento diagnóstico de masas pélvicas en las mujeres posmenopáusicas, y para monitorizar la respuesta al tratamiento y detectar la recurrencia de cáncer de ovario.

Cuadro 1. Marcadores tumorales y sus condiciones asociadas²⁰

Marcador tumoral	Valor normal	Tumores primarios	Tumores asociados	Condiciones benignas	Lesión benigna improbable	Sensibilidad
ACE	<2.5 ng/mL en no fumadores <5 ng/mL en fumadores	Ca colorectal	Ca de mama, pulmón, estómago, páncreas, vejiga, tiroides, cabeza y cuello, cerviz, hígado, además de linfomas y melanomas.	Tabaquismo, ulcera péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, hipotiroidismo, cirrosis, obstrucción biliar	<10 ng/mL	<25% y <75% en Ca temprano y tardío de colon
AFP	<5.4 ng/mL	Carcinoma hepatocelular, Ca de células germinales no seminomatosos	Ca de estómago, vías biliares y páncreas	Cirrosis, hepatitis viral, embarazo	>500 ng/mL	80% en carcinomas hepatocelulares y Ca germinales no seminomatosos 33% y 67% en Ca temprano y tardío de mamas
CA 27.29	<38 ui/mL	Ca de mama	Ca de colon, estómago, pulmón, páncreas, ovario y próstata	Desórdenes nefrológicos, hepáticos y mamarios, quistes de ovario	<100 ui/mL	80-90% y 60-70% en Ca de páncreas y vías biliares
CA 19-9	<37 ui/mL	Ca de mama, Ca de tracto biliar	Ca de colon, esófago e hígado	Pancreatitis, enfermedad biliar, cirrosis	>1000 ui/mL	85% y 50% en Ca de ovario y en Ca tempranos de ovario
CA-125	<35 ui/mL	Ca de ovario	Ca de endometrio, conductos de Falopio, mamas, pulmón, esófago, estómago, hígado y páncreas	Menstruación, embarazo, fibromas, quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, cirrosis, ascitis, efusiones pleurales y pericárdicas, endometriosis	>200 ui/mL	AFP y β-hCG: 85% y 20% carcinomas hepatocelulares y Ca germinales no seminomatosos
β-hCG	<5 mIU x mL	Ca de células germinales no seminomatosos, enfermedad trofoblástica gestacional	Raramente gastrointestinales	Ca Estados hipogonadales, uso de marihuana	>30 mIU x mL	>75% de Ca's confinados a la próstata
PSA	<4 ng/mL para tamizaje.	Ca de próstata	Ninguno	Prostatitis, hipertrofia prostática benigna, trauma prostático, post eyaculación.	>10 ng/mL	

Leyenda: Ca = Cáncer; CEA = Antígeno carcinoembrionario; AFP = alfa-fetoproteína; β-hCG = subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana; PSA = Antígeno prostático específico.

Los marcadores tumorales específicos si bien también pueden estar ligeramente aumentados en presencia de lesiones no cancerígenas o como consecuencia de la ingesta de algunas drogas, al contrario que en el grupo anterior, un nivel elevado de estos marcadores sí es un buen indicador de la presencia o recurrencia de algún cáncer de localización concreta. Entre los principales marcadores de este grupo tenemos la alfafetoproteína (AFP), la fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica (β -hCG), el PSA, y la tiroglobulina (Tg). La AFP, un marcador relativamente específico para carcinoma hepatocelular, que puede ser también utilizado como prueba de tamizaje diagnóstico en pacientes con alto riesgo de tumores malignos hepáticos con evidencia de masa hepática. La β -hCG es un marcador que es considerado parte integral del procedimiento diagnóstico en los pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional. El uso combinado de AFP y β -hCG es un complemento esencial en la evaluación y monitoreo de la respuesta al tratamiento en los tumores de células germinales no seminomatosos. El monitoreo conjunto de las AFP y la β -hCG también puede ser útil durante el diagnóstico diferencial de metástasis de cáncer pobremente diferenciales. PSA es uno de los pocos marcadores que pueden ser utilizados como prueba de tamizaje diagnóstico para descarte de cáncer de próstata, dado su alta especificidad es utilizado para monitorizar la recurrencia de este tipo de cáncer y evaluar síndromes específicos de adenocarcinomas de origen desconocido. Finalmente, la Tiroglobulina es casi específica para sospechar la presencia de un carcinoma de tiroides.

El Antígeno carcinoembrionario

El ACE, una glicoproteína fetal, que en primera instancia fue asociada a los tumores gastrointestinales. Posteriores investigaciones mostraron que ocasionalmente era producida en casos de cáncer de pulmón y de mama. Este marcador se encuentra expresado en las células normales de la mucosa y se sobre expresa en la presencia de adenocarcinomas, especialmente en el cáncer colorectal. Elevaciones del ACE también pueden ocurrir en una serie de condiciones no neoplásicas, tales como, tabaquismo, enfermedad úlcero-péptica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, hipotiroidismo, obstrucción biliar y cirrosis.²¹

Niveles superiores a 10 ng por mL rara vez indican una enfermedad benigna. Si se trata de identificar neoplasias confinada al colon la sensibilidad atribuida al ACE es menor del 25%, pero si este se encuentra en estadios más avanzados la sensibilidad aumenta considerablemente, hasta alcanzar el 50% en tumores con extensión ganglionar y un 75% en presencia de metástasis.²² Valores superiores a los 100 ng por mL, son muy sensibles a la presencia de metástasis, aunque tumores poco diferenciados tienen menos probabilidades de producir ACE.²³ Dado esta sensibilidades el ACE es considerado poco útil en el tamizaje de pacientes con cáncer colorectal, por lo que su importancia queda relegada exclusivamente al monitoreo de pacientes con malignidad confirmada. Post resección quirúrgica los niveles de ACE suelen regresar a la normalidad dentro de cuatro a seis semanas. A partir de entonces una

elevación del ACE es capaz de detectar casi el 50% de las recurrencias de cáncer de colon.²⁴

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda el monitoreo del ACE cada dos o tres meses por lo menos durante los dos primeros años del post quirúrgico en los pacientes con cánceres estadíos II o III.²⁵ En estos pacientes cuando se evidencia niveles anormales de ACE, confirmados con una segunda medición, los pacientes deben ser sometidos a una búsqueda activa de potenciales metástasis o recurrencias de su malignidad. Generalmente estas se localizan en hígado o pulmón. De acuerdo con el metanálisis de Bruinvels et al, la supervivencia de los pacientes sometidos a un monitoreo continuo del ACE como parte su manejo post resección mejora en un 9%.²⁶

El Ca 19-9

Niveles elevados de CA 19-9, una molécula de adhesión intracelular, se producen fundamentalmente en pacientes con cáncer de páncreas y en pacientes con cáncer de vías biliares, aunque también han sido reportados en pacientes con otros tumores malignos de colon, esófago e hígado. A este marcador tumoral se le atribuye una sensibilidad y especificidad del 80-90% para cáncer de páncreas y una sensibilidad de 60-70% para el cáncer de vías biliares. Algunas condiciones benignas tales como cirrosis, colestasis, colangitis y pancreatitis también pueden dar lugar a elevaciones del CA 19-9,

aunque en estos casos los valores suelen ser por lo general menores de 1000 unidades por ml.

A la luz de mayores evidencias la utilidad del CA 19-9 poco a poco está perdiendo campo clínico. Dado su bajísimo valor predictivo positivo, menor del 1%, este antígeno no tiene ningún valor como prueba de ayuda diagnóstica. Sin embargo, el valor predictivo positivo de los niveles de CA 19-9 superiores a las 1000 unidades por ml llega alcanzar hasta un 97% cuando se utiliza en pacientes con síntomas y signos consistentes con el diagnóstico de cáncer de páncreas, como es el caso de los pacientes con ictericia y evidencia de masa. Por otro lado, niveles de CA 19-9 por encima de 1000 unidades por ml también son muy útiles cuando se quiere predecir la presencia de malignidad metastásica.

La alfafetoproteína

La alfafetoproteína (AFP) es considerada la más importante proteína del suero fetal, la misma que después del nacimiento suele volverse naturalmente indetectable. Este marcador ha sido asociado principalmente a dos tipos de tumoraciones, el carcinoma hepatocelular y los tumores de células germinales no seminomatosos. Como los demás marcadores tumorales inespecíficos otros cánceres gastrointestinales ocasionalmente pueden causar elevaciones de la AFP, pero rara vez a más de 1.000 ng por mL. Algunas patologías no malignas como la cirrosis y las hepatitis virales también pueden producir valores anormales de AFP, aunque por lo general lo hacen a menos

de 500 ng por mL.²⁷ A su vez, algunas otras condiciones no malignas también elevan los niveles de AFP. Entre estos podemos citar las cirrosis, la hepatitis viral y el embarazo.²⁷ Adicionalmente algunos otros factores como el tamaño del tumor, los niveles de ALT así como la carga viral del virus de la hepatitis también pueden confundir el valor predictivo de la AFP.²⁸ Niveles de AFP anormales usualmente se registran en el 80% de los pacientes con carcinoma hepatocelular y, niveles superiores a los 1000 ng por mL, hasta en el 40% de los pacientes con este tipo de cáncer.²⁹

Aunque los ensayos controlados aleatorios aún no han demostrado que exista algún beneficio en términos de sobrevida entre monitorizar este marcador en los pacientes sometidos a cirugías resectivas o no, su rol en los protocolos de manejo post quirúrgico sigue siendo considerado de alguna utilidad.³⁰ Yuen et al, en una serie de 306 pacientes con carcinoma hepatocelular, lograron demostrar que el monitoreo ultrasonográfico y por AFP, incrementa significativamente la sobrevida de estos pacientes.³¹ En pacientes con evidencia de masa hepática y factores de riesgo para carcinoma hepatocelular, niveles de AFP por encima de 500 ng por ml pueden incluso ser utilizados como una prueba confirmatoria en lugar de la biopsia.³²

El CA 125

El CA 125 es una glicoproteína normalmente expresada en todos los epitelios celómicos durante el desarrollo fetal. Este epitelio finalmente recubre casi todas las cavidades corporales y envuelve los ovarios. Valores

elevados de CA 125 valores con mayor frecuencia se asocian con cáncer de ovario, aunque también pueden estar elevados en los Cánceres de endometrio, conductos de Falopio, mamas, pulmón, esófago, estómago, hígado y páncreas. La sensibilidad atribuida al CA 125 es cercana al 85% cuando se trata de mujeres con cáncer de ovario en general, pero cae hasta un 50% en los estadios tempranos de enfermedad. Niveles superiores a las 200 ui/mL se asocian a un aumento en el tamaño de la tumoración y particularmente altos si se trata de tumores con histología no mucinosa. Algunas otras condiciones no malignas tales como menstruación, embarazo, fibromas, quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, cirrosis, ascitis, efusiones pleurales y pericárdicas, o endometriosis, también pueden elevar los niveles de CA-125, presumiblemente por la estimulación de las superficies serosas.³³

La baja sensibilidad del CA-125 para detectar los estadios tempranos del cáncer de ovario, sumado a la baja prevalencia de esta enfermedad, limitan considerablemente la utilidad del CA 125 como prueba de tamizaje.³⁴ Algunos intentos por evaluar el posible impacto que pueda tener, en términos de sobrevida, el monitoreo de los niveles de CA 125, han estimado que el valor predictivo positivo de este es aproximadamente del 20%. Ahora, en mujeres posmenopáusicas con síntomas pélvicos y masas palpables, niveles de CA 125 superiores a las 65 unidades por mL sí llegan a alcanzar valores predictivos positivos de hasta el 98% para el cáncer de ovario. Después de tratamiento definitivo de cáncer de ovario, se recomienda monitorizar los niveles de CA 125 cada tres meses durante los primeros dos años, y en

frecuencia decreciente después. Niveles elevados de CA 125 durante el seguimiento casi siempre son indicadores fehacientes de recurrencia de cáncer de ovario.³⁵

El CA 27.29

El CA 27.29, anticuerpo monoclonal de la glicoproteína MUC1, se encuentra presente en la superficie apical de las células epiteliales normales. Como marcador, el CA 27.29 ha sido asociado con la presencia de cáncer de mama, aunque sus niveles pueden estar también elevados en la presencia de cánceres de colon, estómago, pulmón, páncreas, ovario y próstata, o en presencia de quistes de ovario, o desórdenes nefrológicos, hepáticos o mamarios. No obstante, niveles de CA 27.29 superiores a las 100 unidades por ml son muy raros en condiciones benignas. Debido a la alta sensibilidad y especificidad para los cánceres de mama este marcador rápidamente desplazó a su predecesor el CA 15-3 como el mejor marcador tumoral para cánceres de mama. La sensibilidad atribuida al CA 27.29 alcanza un 33% en los estadios tempranos de enfermedad, mientras que esta aumenta considerablemente cuando se trata de diagnosticar cánceres con metástasis preclínicas. En consecuencia, el CA 27.29 carece de valor predictivo durante los estadios tempranos del cáncer de mama y, por tanto, no tiene ningún papel en el tamizaje de esta enfermedad.

Por otro lado algunos investigadores han planteado la utilidad del CA 27.29 como marcador de recurrencia de cáncer de ovario en pacientes

asintomáticas post resección quirúrgica. Lufter et al, demostraron que el CA 27.29 constituye un excelente marcador cuando se trata de identificar pacientes con cánceres de mama en estadios avanzados complicado con metástasis. Estos investigadores estimaron que en estas condiciones el CA 27.29 alcanza una especificidad del 62% y una sensibilidad del 81%.³⁶

4.4. Justificación de la investigación

El desarrollo de marcadores tumorales es actualmente una de las áreas de investigación de más rápido crecimiento en la medicina de laboratorio. Lamentablemente la falta de sensibilidad y especificidad suficientes para la gran mayoría de estos marcadores limitan considerablemente su utilidad como pruebas de tamizaje diagnóstico.³⁷ Para los pacientes con diagnóstico de malignidad, sin embargo, los marcadores son potencialmente útiles para determinar el pronóstico, la predicción de respuesta terapéutica, mantener la vigilancia tras cirugía curativa y supervisar el tratamiento en la enfermedad en estado avanzado.³⁸ Esta utilidad sin embargo, se haya restringida a la calidad y validación de los estándares en cada país y en cada laboratorio. No es lo mismo un ACE determinado en condiciones de un ensayo clínico realizado en los laboratorios del centro de Control de Enfermedades de los EE.UU. que el ACE determinado en el laboratorio del Hospital Militar Central. Por esta razón es crucial que tengamos alguna idea base de cuál es el rendimiento de estos marcadores para hacer una interpretación correcta de los mismos. De ahí que

consideramos que nuestra investigación se encuentra desde el punto teórico científico plenamente justificado.

4.5. Limitaciones de la investigación

Todo diseño de estudio tiene limitaciones que pueden ser propias del diseño, por cuestiones logísticas o simplemente de interpretación o representatividad, el nuestro no es la excepción. Algunas de las limitaciones de este estudio ameritan mencionarse y tomarse en cuenta. De acuerdo a las clasificaciones de medicina basada en evidencia, el grado de evidencia de nuestro estudio es del nivel III y por ende su poder de recomendación corresponde a un nivel C, es decir, los resultados de este estudio, se limitan tanto en su validez como en su representatividad sólo la población de referencia del Hospital Militar Central, y no es correcto extrapolar nuestros resultados a otro centro de salud. Una de las principales limitaciones del estudio es su carácter retrospectivo, por lo que evidentemente no se puede garantizar la solidez de los datos lo cual significa que nuestros resultados encierran un potencial sesgo de recolección. Otra limitación de este estudio es que si bien se planteó un diseño de tipo cohortes retrospectivo es muy probable que esta cohorte de pacientes se encuentre sesgada sólo para aquellos que eventualmente se atendieron en el hospital ignorándose todos aquellos casos que iniciaron sus controles en el HMC pero terminaron sus controles en otro nosocomio, incluyendo probablemente otro sesgo de recolección. Por último, es preciso mencionar que uno de los principales sesgos del estudio

radica en la imposibilidad de contar con un registro completo de los controles por cuanto algunos pacientes no asistieron a todos sus controles.

4.6. Hipótesis

Dado a que el presente estudio se planteó como un estudio más que demostrativo como un estudio generador de hipótesis, no creí conveniente formular hipótesis a priori durante el diseño del estudio.

4.7. Formulación de objetivos

4.7.1. Objetivo general:

- Demostrar que el ACE es el marcador tumoral mas utilizado en el seguimiento de los pacientes sometidos a resección quirúrgica de cáncer colorectal según lo estipulan los protocolos de la American Society of Colon and Rectal Surgeon (ASCRS) y las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO).

4.7.2. Objetivos específicos

- Determinar cuáles fueron los marcadores tumorales más utilizados en el monitoreo de los pacientes con cáncer colorectal que fueron sometidos a una resección quirúrgica durante el periodo 2003-2007 en el Hospital Militar Central.
- Analizar el comportamiento y la tendencia a la normalización de los marcadores tumorales más utilizados en el monitoreo de los pacientes

con cáncer colorectal que fueron sometidos a una resección quirúrgica durante el periodo 2003-2007 en el Hospital Militar Central.

- Determinar y comparar los niveles pre y post quirúrgicos de los marcadores tumorales más utilizados en el monitoreo de los pacientes con cáncer colorectal que fueron sometidos a una resección quirúrgica durante el periodo 2003-2007 en el Hospital Militar Central.
- Determinar que el ACE es el único marcador tumoral que identifique recurrencia en el seguimiento de los pacientes sometidos a resección quirúrgica por cáncer colorectal durante el periodo 2003-2007 en el Hospital Militar Central.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Según la clasificación de Mantel y Haenszel³⁹, es un estudio de tipo observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo. Según la clasificación epidemiológica este estudio clasifica como un estudio de tipo cohorte retrospectiva.

5.2. Área de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Cirugía General del Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”, situado en la Av. Pershing S/N, Jesús María – Lima, Perú. Dicho servicio cuenta con un staff de once médicos cirujanos generales y ocho médicos residentes de Cirugía General, un completo centro quirúrgico con un total de 8 salas de operaciones y acceso las 24 horas al laboratorio central del Hospital. El Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber” es un hospital nivel IV del Ministerio de Salud. Se encuentra localizado en plena zona urbana de la capital y constituye el hospital más grande y completo de la Sanidad del Ejército del Perú.

5.3. Población de estudio

Todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorectal en el Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”, durante el periodo Enero 2003-Diciembre 2007.

5.4. Procedimientos

Siguiendo un diseño de estudio de tipo cohorte retrospectiva, se procedió a revisar las historias clínicas de todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorectal en el Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”, durante el periodo Enero 2003-Diciembre 2007

Una vez identificados todas las historias clínicas se procedió al levantamiento de los datos. En el llenado de las fichas de recolección de datos (Anexo VI.2) se considerarán las siguientes variables: edad, sexo, tipo de cáncer, clasificación histológica, clasificación TNM, y los niveles basales y control de cada uno de los marcadores tumorales monitorizados. Para tal efecto se obtendrán los valores tanto prequirúrgico (basal) como control tomando como referencia los días transcurridos desde la resección quirúrgica.

Adicionalmente se determinarán la tasa de recurrencia y el valor predictivo positivo de cada marcador. Este último se definió como la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un marcador tumoral positivo. Cada ficha de recolección de datos será archivada en forma progresiva en una base de datos electrónica para su ulterior análisis estadístico.

5.5. Aspectos éticos

De acuerdo con las normas internacionales de investigación toda la información obtenida de los sujetos de estudio fue manejada en forma estrictamente confidencial, delegando en el investigador principal, la responsabilidad de salvaguardar en todo momento el anonimato de los pacientes. El proyecto del estudio fue revisado y aprobado por el jurado calificador de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, quienes determinaron que el presente estudio calificaba como exento de revisión por cuanto se trataba de un análisis secundario de datos agrupados y respetaban los principios éticos de la bioética.

5.6. Análisis de datos

Para efecto del análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico STATAtm versión 11.0 (Statacorp, Texas, USA). Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de nuestras variables de interés. Para ello las variables cualitativas según su frecuencia absoluta y su frecuencia relativa, mientras que las variables cuantitativas mediante su promedio y desviación estándar.

Posteriormente se procedió a analizar cuáles fueron los marcadores tumorales más utilizados tanto en el pre como en postquirúrgico, realizando un análisis de regresión lineal con el objeto de determinar si existía o no una tendencia a la normalización de cada marcador tumoral.

Finalmente con el objeto de analizar la utilidad de los marcadores tumorales en la identificación de recurrencias se compararon las medias de los niveles séricos de cada uno de los marcadores tumorales utilizados en el seguimiento de los pacientes mediante la prueba *t* de Student.

En todos los casos se utilizó un nivel de confianza del 95% y un valor de *p* para determinar las diferencias estadísticamente significativas.

6. RESULTADOS

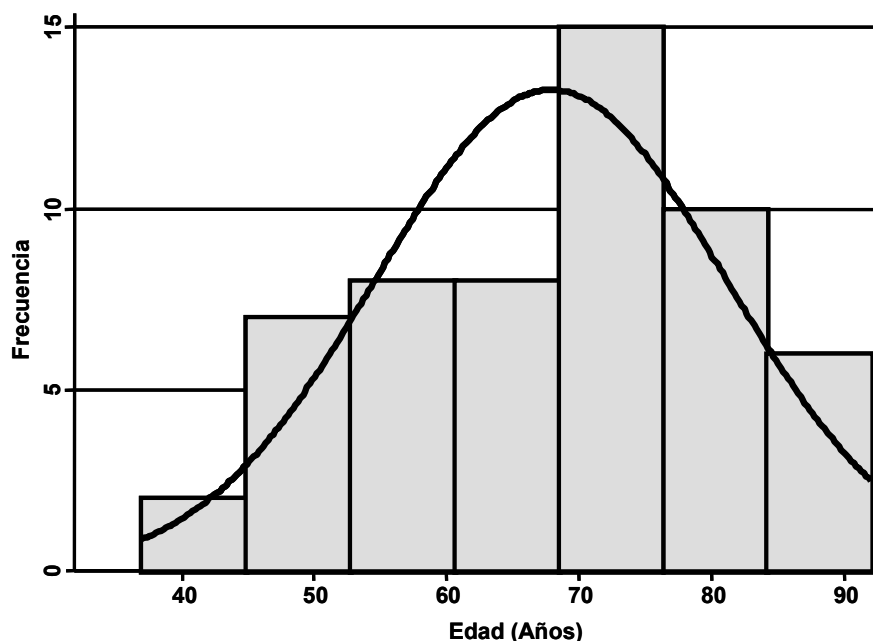
Sobre las características generales (Tabla 1).- Durante el periodo de estudio se registraron un total de 56 casos de cáncer colorectal. El promedio de edad de los pacientes fue de 67.9 ± 13.2 años con un rango de 39 a 92 años (Gráfico 1), siendo el 61% varones y el 39% mujeres. El tipo de cáncer más frecuente fue el cáncer de colon, de tipo carcinoma (98%) y estadios TNM IIIA (48%) o IV (39%).

Tabla 1. Características generales de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica. HMC: 2003- 2007

Característica	N (%)
• Sexo	
Masculino	34 (60.7)
Femenino	22 (39.3)
• Edad (Años)	
Media \pm DE	67.9 ± 13.2
≤ 19	2 (3.6)
20 – 29	14 (25.0)
30 – 39	28 (50.0)
≥ 40	12 (21.4)
• Tipo de cáncer	
Colon	47 (83.9)
Recto	9 (10.1)
• Clasificación Histológica	
Tumores epiteliales	1 (1.8)
Carcinomas	55 (98.2)
• TNM	
Estadio IIB	1 (1.8)
Estadio IIIA	27 (48.2)
Estadio IIIB	6 (10.7)
Estadio IIIC	0 (0.0)
Estadio IV	22 (39.3)

Leyenda: DE, Desviación estándar; CEA, Antígeno carcinoembrionario; AFP, alfafetoproteína

Gráfico 1. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal según su edad, HMC: 2003-2007



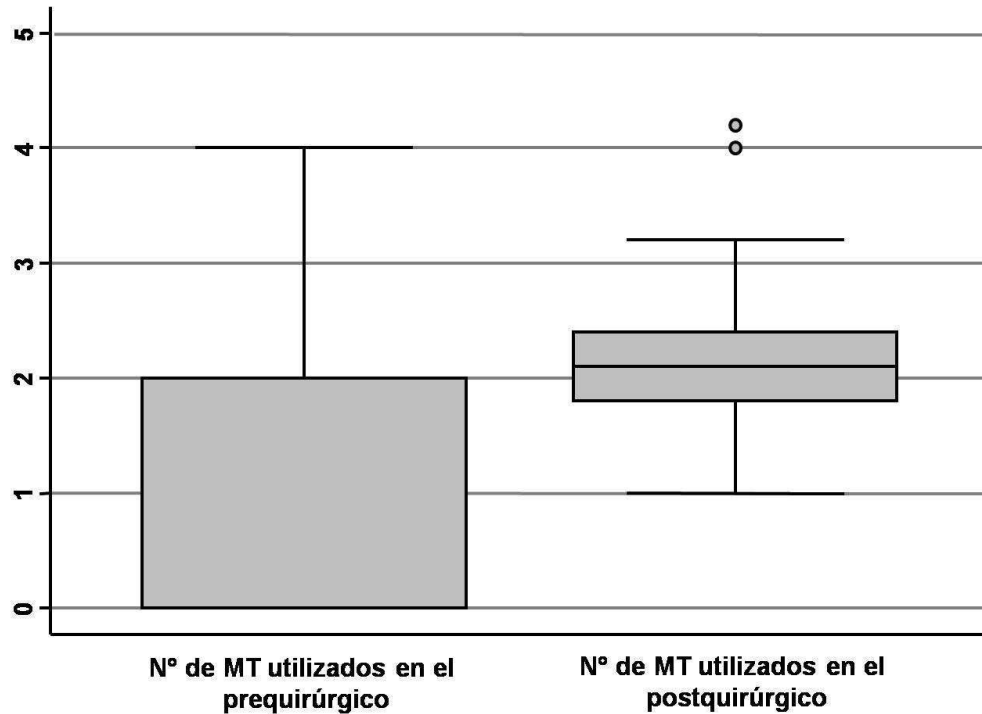
Sobre el uso de los marcadores tumorales (Tabla 2): De acuerdo a los registros de laboratorio al 53% de los pacientes con cáncer colorectal no se les dosó marcadores tumorales en el prequirúrgico, siendo el marcador más utilizado el ACE (41%), seguido del CA-19.9 (29%). AFP sólo fue utilizado en el 11% de los pacientes, CA-125 en el 6% y CA-72.4 en el 2% de los mismos. Durante el postquirúrgico en cambio, el ACE fue utilizado en el 100% de los casos y CA-19.9 en el 95% de los mismos. Tanto AFP como CA-125 fueron utilizados en el 45% de los casos y CA-72.4 en el 20% de los mismos. En términos general se pudo observar que el promedio de marcadores tumorales utilizados fue significativamente mayor en el postquirúrgico que en el prequirúrgico (2.2 ± 0.6 vs 0.9 ± 1.1 , $p < 0.001$) (Gráfico 2).

Tabla 2. Marcadores tumorales utilizados en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica. HMC: 2003- 2007

Característica	N (%)
Marcadores utilizados en el prequirúrgico	
Media \pm DE	0.9 \pm 1.1
Ninguno	30 (53.6)
Al menos 1	26 (46.4)
ACE	23 (41.1)
CA-19.9	16 (28.6)
AFP	6 (10.7)
CA-125	3 (5.4)
CA-72.4	1 (1.8)
Marcadores utilizados en el postquirúrgico	
Media \pm DE	2.2 \pm 0.6
Ninguno	0 (0.0)
Al menos 1	56 (100.0)
ACE	56 (100.0)
CA-19.9	53 (94.6)
AFP	25 (44.6)
CA-125	25 (44.6)
CA-72.4	11 (19.6)
Total de controles	
ACE	5.0 \pm 0.0
CA-19.9	3.2 \pm 1.3
AFP	1.2 \pm 1.6
CA-125	0.9 \pm 1.2
CA-72.4	0.5 \pm 1.2

Leyenda: DE, Desviación estándar; CEA, Antígeno carcinoembrionario; AFP, alfafetoproteína

Gráfico 2. Distribución de la población de estudio según el número de marcadores tumorales utilizados tanto en el prequirúrgico como en el postquirúrgico, HMC: 2003-2007



Sobre la evolución de los pacientes y sus marcadores tumorales (Tabla 3):

De los 56 casos reportados sólo 4 (7%) presentaron recurrencias. Analizando los resultados del monitoreo de los marcadores tumorales se pudo encontrar que ninguno de los 5 marcadores registró una tendencia negativa estadísticamente significativa (Gráficos 3-8).

Tabla 3. Monitoreo de los marcadores tumorales durante el postquirúrgico de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica. HMC: 2003- 2007

Característica	N (%)
Marcadores utilizados en el prequirúrgico	
Media \pm DE	0.9 \pm 1.1
Ninguno	30 (53.6)
Al menos 1	26 (46.4)
ACE	23 (41.1)
CA-19.9	16 (28.6)
AFP	6 (10.7)
CA-125	3 (5.4)
CA-72.4	1 (1.8)
Marcadores utilizados en el postquirúrgico	
Media \pm DE	2.2 \pm 0.6
Ninguno	0 (0.0)
Al menos 1	56 (100.0)
ACE	56 (100.0)
CA-19.9	53 (94.6)
AFP	25 (44.6)
CA-125	25 (44.6)
CA-72.4	11 (19.6)
Total de controles	
ACE	5.0 \pm 0.0
CA-19.9	3.2 \pm 1.3
AFP	1.2 \pm 1.6
CA-125	0.9 \pm 1.2
CA-72.4	0.5 \pm 1.2

Leyenda: DE, Desviación estándar; CEA, Antígeno carcinoembrionario; AFP, alfafetoproteína

Gráfico 3. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica que no presentaron recurrencias en el seguimiento según los niveles de ACE, HMC: 2003-2007

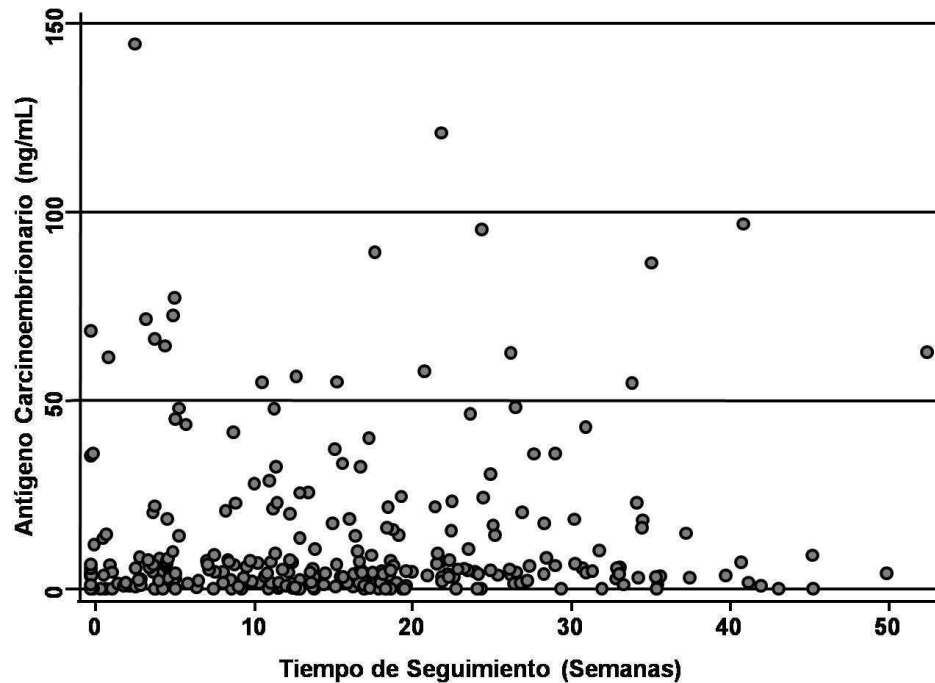


Gráfico 4. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica que no presentaron recurrencias en el seguimiento según los niveles de CA-19.9, HMC: 2003-2007

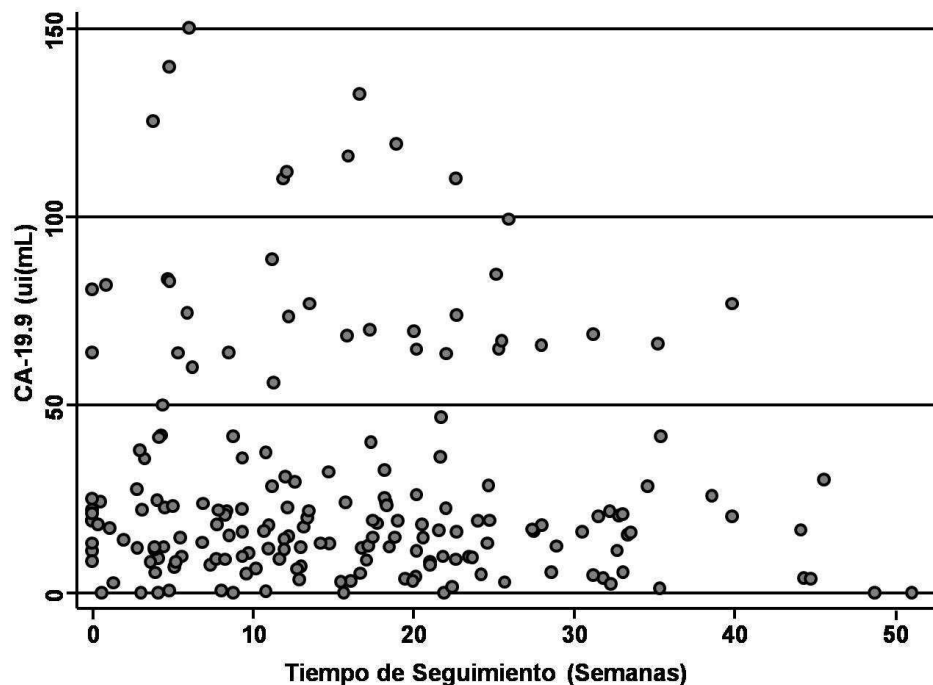


Gráfico 5. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica que no presentaron recurrencias en el seguimiento según los niveles de AFP, HMC: 2003-2007

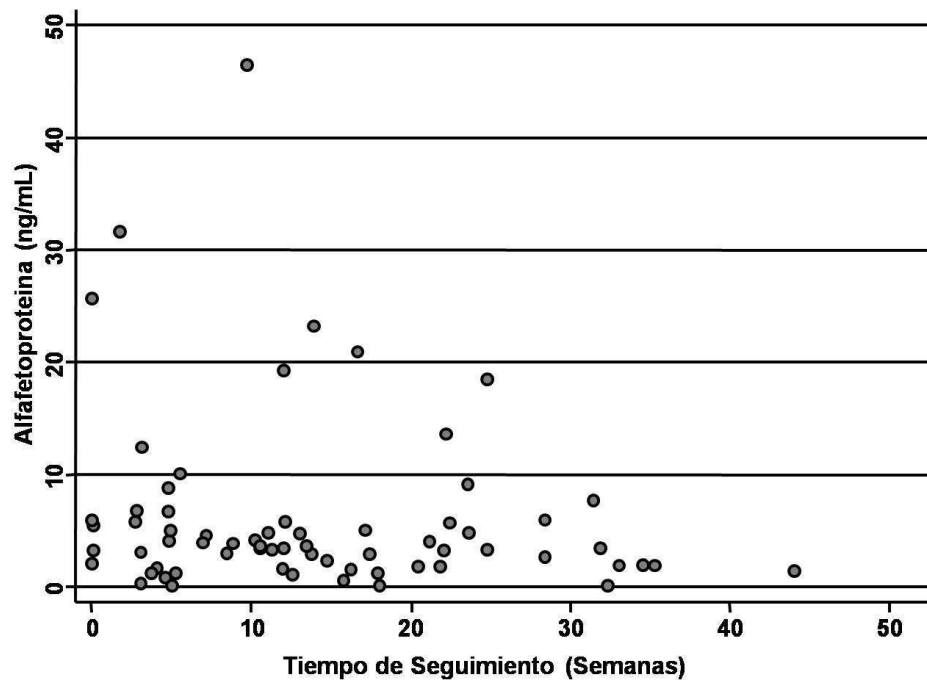


Gráfico 6. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica que no presentaron recurrencias en el seguimiento según los niveles de CA-125, HMC: 2003-2007

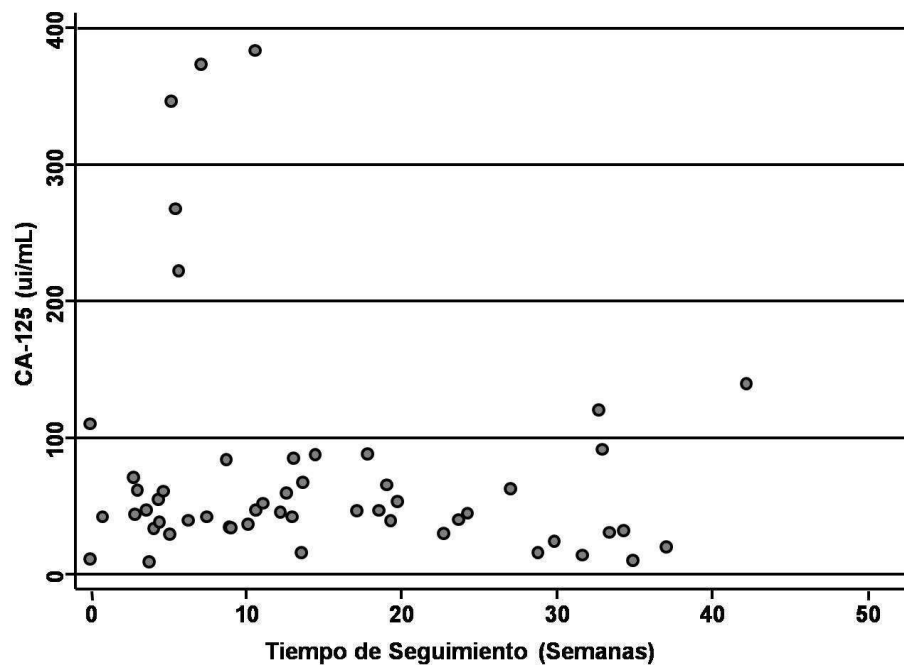
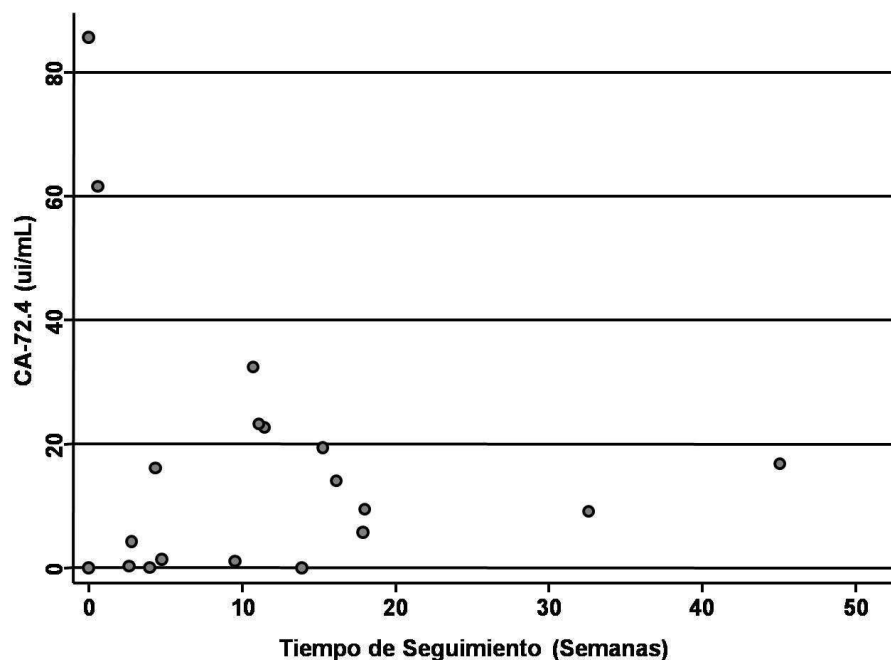


Gráfico 7. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica que no presentaron recurrencias en el seguimiento según los niveles de CA-72.4, HMC: 2003-2007



Sobre el análisis de los niveles de los marcadores tumorales pre y post quirúrgicos (Tabla 4): Analizando las diferencias de medias de los niveles de los marcadores tumorales pre y post quirúrgicos se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en los niveles de ACE (13.2 ± 21.3 vs. 83.8 ± 21.3 , $p < 0.001$) (Gráfico 8), de Ca-19.9 (28.9 ± 31.2 vs. 82.9 ± 84.8 , $p < 0.001$) (Gráfico 9) como de CA-72.4 (17.2 ± 22.6 vs. 235.5 ± 199.3 , $p < 0.001$) (Gráfico 10). Mientras que ni los niveles de AFP (5.9 ± 7.9 vs. 2.9 ± 0.4 , $p = 0.440$) (Gráfico 11) ni los de CA-125 (18.6 ± 21.3 vs. 10.0 ± 1.5 , $p = 0.569$) (Gráfico 12) presentaron diferencias significativas durante el pre y post quirúrgico.

Tabla 4. Análisis de los niveles de los marcadores tumorales pre y post quirúrgicos de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica. HMC: 2003- 2007

	Pacientes no recurrentes	Pacientes no recurrentes	Valor p
• ACE (ng/mL)			
Media ± DE	13.2 ± 21.3	83.8 ± 21.3	<0.001
Percentil 25	2.1	2.1	
Percentil 75	14.0	14.0	
Percentil 90	41.7	41.7	
• AFP (ng/mL)			
Media ± DE	5.9 ± 7.9	2.9 ± 0.4	0.440
Percentil 25	1.9	2.6	
Percentil 75	5.9	3.2	
Percentil 90	17.5	3.3	
• CA-19.9 (ui/mL)			
Media ± DE	28.9 ± 31.2	82.9 ± 84.8	<0.001
Percentil 25	8.6	13	
Percentil 75	35.9	171.4	
Percentil 90	73.8	203.3	
• CA-125 (ui/mL)			
Media ± DE	18.6 ± 21.3	10.0 ± 1.5	0.569
Percentil 25	9.4	8.9	
Percentil 75	17.2	11	
Percentil 90	33.3	11	
• CA-72.4 (ui/mL)			
Media ± DE	17.2 ± 22.6	235.5 ± 199.3	<0.001
Percentil 25	1.8	129.6	
Percentil 75	22.5	286.4	
Percentil 90	60.4	567.6	

Leyenda: DE, Desviación estándar; CEA, Antígeno carcinoembrionario; AFP, alfafetoproteína

Gráfico 8. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica según los niveles pre y post quirúrgicos de ACE, HMC: 2003-2007

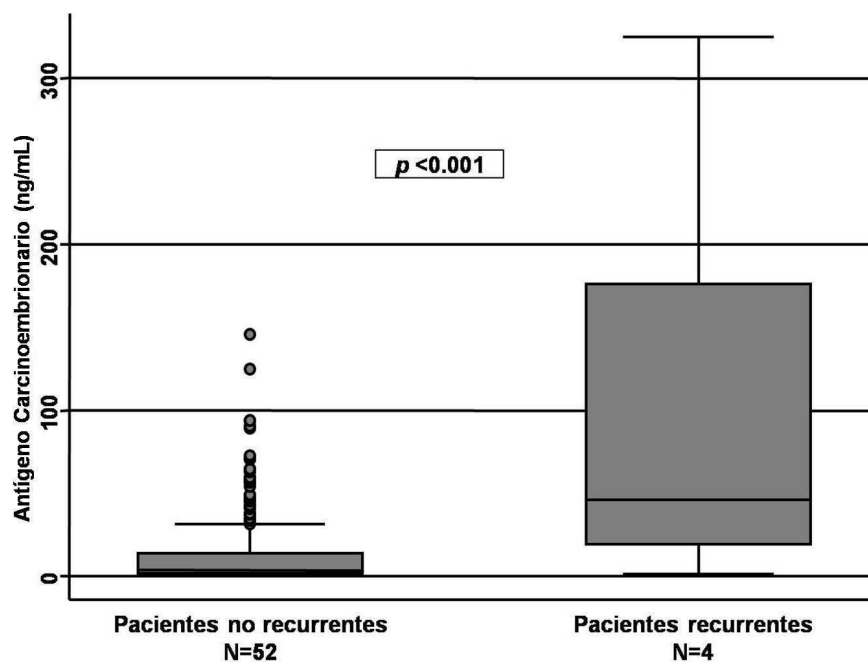


Gráfico 9. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica según los niveles pre y post quirúrgicos de CA-19.9, HMC: 2003-2007

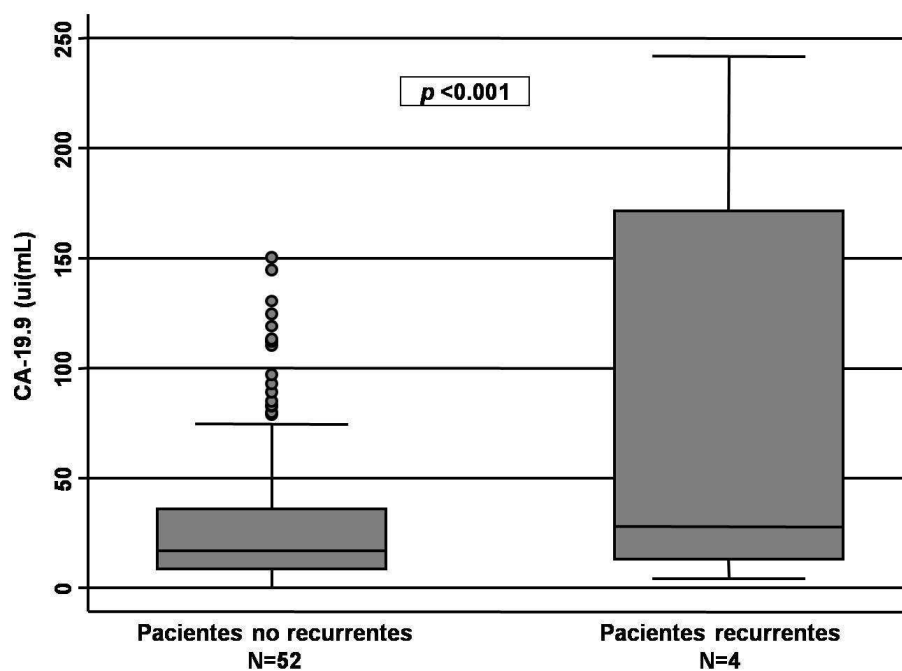


Gráfico 10. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica según los niveles pre y post quirúrgicos de CA-72.4, HMC: 2003-2007

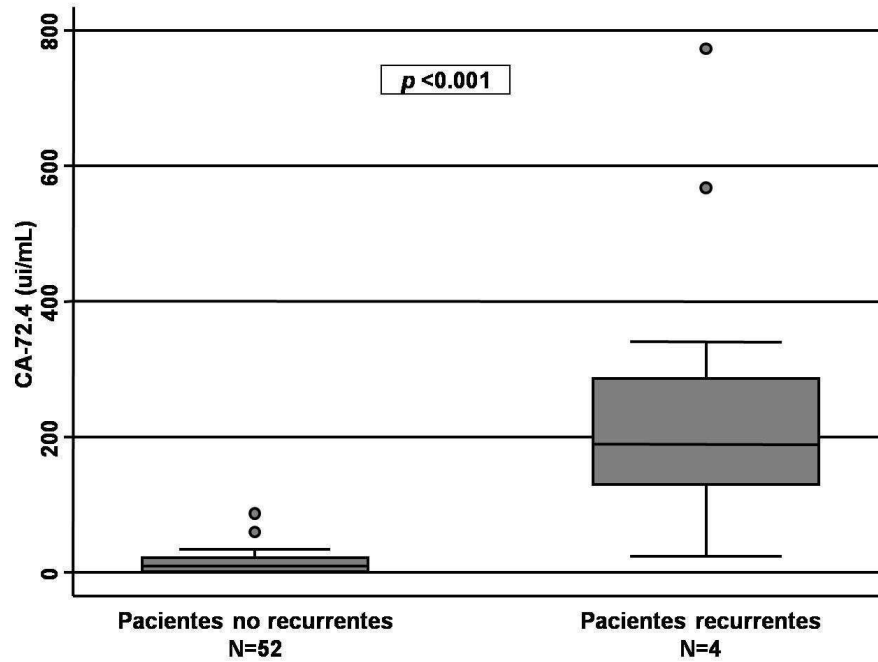


Gráfico 11. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica según los niveles pre y post quirúrgicos de AFP, HMC: 2003-2007

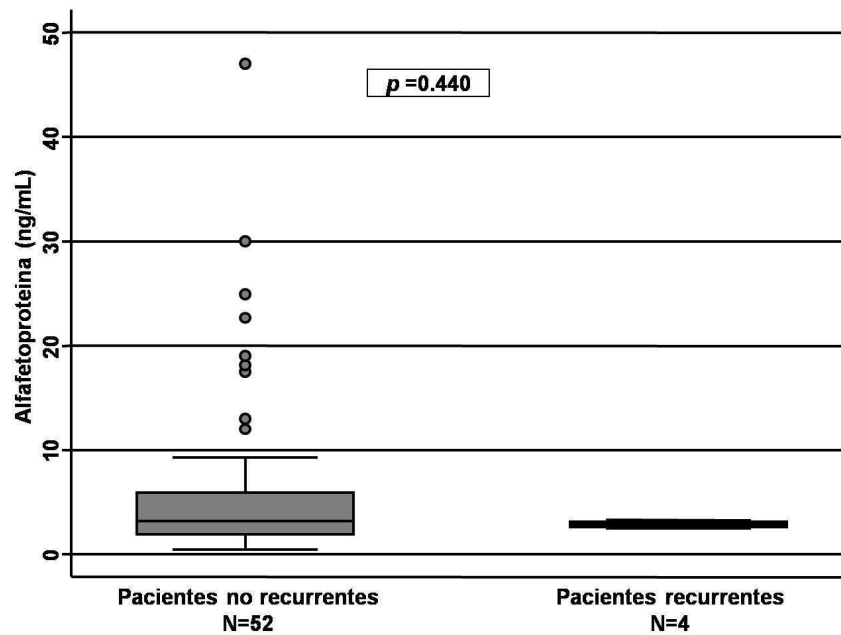
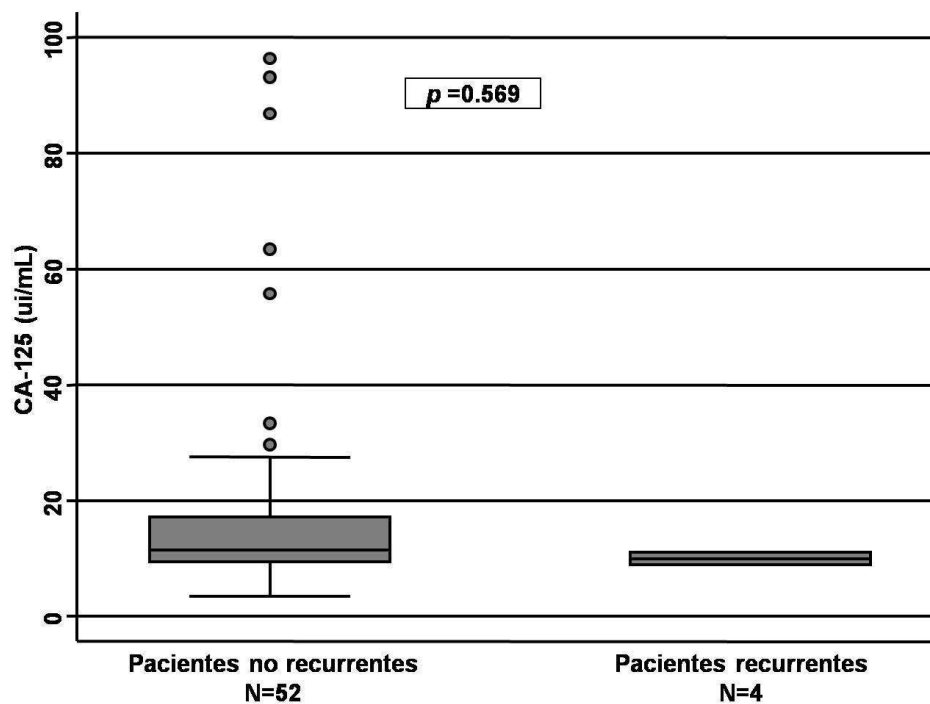


Gráfico 12. Distribución de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica según los niveles pre y post quirúrgicos de CA-125, HMC: 2003-2007



7. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio se pueden resumir de la siguiente manera, en general, el uso de marcadores tumorales para el monitoreo de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a cirugías resectivas es significativamente mayor en el postquirúrgico que en el prequirúrgico, utilizándose predominantemente el ACE. Si bien el CA-19.9 y el CA-72.4 tienen niveles significativamente mayores en los pacientes que presentaron recurrencias, difícilmente pueden ser utilizados para discriminar a los casos de potenciales recurrencias, dado que su tendencia a la normalización en el seguimiento es prácticamente nula, por lo que es muy probable que su sensibilidad y especificidad para reconocer estos sea muy limitada. Los pocos casos de recurrencias encontrados en nuestra experiencia no nos permitieron realizar un análisis más detallado al respecto. Estos resultados en definitiva se alinean con toda la evidencia que demuestra que el ACE es el principal marcador utilizado para el seguimiento del cáncer colorectal para la predicción de recurrencias.

Desde que en 1846 Henry Bence-Jones describiera por primera vez que la precipitación de una proteína en orina acidificada podía ser utilizada como un marcador tumoral en los pacientes con mieloma múltiple, cientos de moléculas han sido analizadas como potenciales marcadores tumorales hasta la actualidad.⁴⁰ Sin embargo, sólo el PSA parece poseer las características ideales de un marcador tumoral, y hoy por hoy es el único de los marcadores tumorales que posee evidencia suficiente como para ser recomendado como una prueba de tamizaje diagnóstico.^{9, 10} Sin embargo la normalización y elevación de algunos marcadores

tales como el CA 27.29, ACE, CA 19-9, AFP, β -hCG, CA-125 y el PSA, sí han demostrado ser muy útiles para sospechar cura de enfermedad y sospechar la recurrencia o mal pronóstico de las mismas.¹²

En el caso del monitoreo de recurrencias de cáncer colorectal aparentemente el único que ha demostrado tener cierta utilidad tanto como marcador de recurrencias como un indicador pronóstico, pero sólo en el caso de los cánceres colorectales, es el ACE.⁴¹

Park et al, sobre la base de 2230 casos de cáncer colorectal, demostraron que el ACE constituye un importante factor pronóstico en estos pacientes.⁴² Spila et al, sobre la base de 630 pacientes con patología benigna y maligna colorectal llegaron a demostrar que la determinación del CA 242 es tan o menos útil que el monitoreo de los niveles de CA 19-9, y ninguno de estos dos marcadores parece ser lo suficientemente útiles como para desplazar el ACE como el marcador de elección en el monitoreo post quirúrgico de este tipo de pacientes.⁴³

De igual manera Kanelo et al, en una serie de 1001 casos consecutivos de pacientes sometidos a cirugía resectiva por cáncer colorectal seguidos por 5 años, demostraron que niveles >200 ng/mL constituyen un importante predictor de sobrevida en el posquirúrgico de este tipo de pacientes.⁴⁴

Más recientemente Tjandra et al, por metanálisis, demostraron categóricamente que el monitoreo regular de los niveles de ACE, si tiene un impacto significativo en la sobrevida de los pacientes con cáncer colorectal.⁴⁵

En nuestro estudio en cambio ni el ACE ni el resto de los marcadores utilizados para el monitoreo de recurrencias en los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica parecieron tener mayor utilidad al respecto.

Finalmente, es correcto precisar de que el bajo poder de nuestro estudio - nivel III de evidencia y nivel C de poder de recomendación- limitan la validez externa de nuestro estudio, por lo cual nuestros resultados sólo pueden ser interpretados dentro del contexto en el cual fueron encontrados y no constituyen evidencia para la recomendación práctica general. Sin embargo, ello no quita de que las conclusiones constituyan un importante precedente para estudios posteriores que con un mayor poder de estudio sí nos permitan analizar al detalle la utilidad de los marcadores tumorales como predictores de recurrencias en los pacientes con cáncer colorectal.

8. CONCLUSIONES

Basados en los resultados de nuestro estudio podemos concluir que:

- En la experiencia del Hospital Militar Central el ACE, es el marcador tumoral más utilizado en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica.
- El ACE tuvo utilidad en identificar casos de recurrencia al año de seguimiento.
- El resto de marcadores tumorales no son útiles en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a resección quirúrgica.

9. RECOMENDACIONES

Considerando que según medicina basada en evidencias el presente trabajo de investigación es un estudio transversal que clasifica con un grado III de evidencia y un nivel C de fortaleza de recomendación, por lo que existe “insuficiente evidencia para recomendar práctica”, las siguientes recomendaciones sólo pueden tomarse en cuenta para ser aplicadas en los hospitales del Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber”:

- Se recomienda reproducir el presente estudio en forma multicéntrica, con el objeto de poder corroborar los resultados de nuestro estudio y con ello tener poder suficiente para poder analizar la utilidad real de los marcadores tumorales como predictores de recurrencias en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a cirugías resectivas.
- Se recomienda investigar las diferentes hipótesis que se han generado a raíz de nuestros resultados poniendo especial énfasis en determinar si efectivamente el ACE, es el marcador tumoral más utilizado tanto en el prequirúrgico como en el postquirúrgico de los pacientes con cáncer colorectal sometidos a cirugías resectivas de cáncer colorectal.
- Se recomienda utilizar para el seguimiento de los pacientes sometidos a resección quirúrgica por cáncer colorectal los protocolos de la American Society of Colon and Rectal Surgeon (ASCRS) quienes indican utilizar el ACE, la colonoscopia y la TEM.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ohtsuka T, Sato S, Kitajima Y, Tanaka M, Nakafusa Y, Miyazaki K. False-positive findings for tumor markers after curative gastrectomy for gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2008;53(1):73-9.
2. Heatley MK. Immunohistochemical biomarkers of value in distinguishing primary ovarian carcinoma from gastric carcinoma: a systematic review with statistical meta-analysis. *Histopathology*. 2008;52(3):267-76.
3. Wang JY, Lu CY, Chu KS, Ma CJ, Wu DC, Tsai HL, Yu FJ, Hsieh JS. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur Surg Res*. 2007;39(4):245-50.
4. Gasser M, Gerstlauer C, Grimm M, Bueter M, Lebedeva T, Lutz J, Maeder U, Ribas C, Ribas C, Nichiporuk E, Thalheimer A, Heemann U, Thiede A, Meyer D, Waaga-Gasser AM. Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutical strategies in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(4):1272-84.
5. Hilska M, Collan YU, VJ OL, Kossi J, Hirsimaki P, Laato M, Roberts PJ. The significance of tumor markers for proliferation and apoptosis in predicting survival in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(12):2197-208.
6. Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res*. 2005;124(2):169-74.

7. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, Nilsson O, Sturgeon C, Topolcan O. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39(6):718-27.
8. Weiss PA, Weiss PA. Can cancer be diagnosed with a blood test during routine examinations? *Clinical journal of oncology nursing*. 2007;11(6):940-1.
9. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2005;48(3):386-99; discussion 98-9.
10. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*. 2003;16(2):95-101.
11. Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(3):351-65.
12. Arioli D, Pipino M, Boldrini E, Amateis E, Cristani A, Ventura P, Romagnoli E, De Santis MC, Zeneroli ML. Tumour markers in internal

medicine: a low-cost test or an unnecessary expense? A retrospective study based on appropriateness. *Intern Emerg Med*. 2007;2(2):88-94.

13. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma*. 2008;55(2):138-42.
14. Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, Qureshi W. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 2006;51(11):2081-6.
15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
16. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC, Jr. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313-27.
17. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Jarvinen H, Haglund C. Estimating the probability of cancer with several tumor markers in patients with colorectal disease. *Oncology*. 2004;66(4):296-302.
18. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, Hammarstrom S, Hafstrom L. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(11):1538-44.

19. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2007;96(1):14-8.
20. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician*. 2003;68(6):1075-82.
21. Tellez-Avila FI, Garcia-Osogobio SM. [The carcinoembryonic antigen: apropos of an old friend]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2005;57(6):814-9.
22. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2843-77.
23. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer investigation*. 2005;23(4):338-51.
24. Grossmann I, de Bock GH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, van de Velde CJ, Wiggers T. Carcinoembryonic antigen (CEA) measurement during follow-up for rectal carcinoma is useful even if normal levels exist before surgery. A retrospective study of CEA values in the TME trial. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(2):183-7.
25. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Mennel RG, Somerfield MR. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1865-78.

26. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Annals of surgery*. 1994;219(2):174-82.
27. Cheema AW, Hirschtritt T, Van Thiel DH. Markedly elevated alpha-fetoprotein levels without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(60):1676-8.
28. Huo TI, Hsia CY, Chu CJ, Huang YH, Lui WY, Wu JC, Lee PC, Chi CW, Lee SD. The predictive ability of serum alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma is linked with the characteristics of the target population at surveillance. *J Surg Oncol*. 2007;95(8):645-51.
29. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease*. 2001;5(1):145-59.
30. Colli A, Fraquelli M, Conte D. Alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(8):1939; author reply 40-1.
31. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(2):330-5.
32. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S108-12.
33. Markman M. Limitations to the use of the CA-125 antigen level in ovarian cancer. *Current oncology reports*. 2003;5(4):263-4.

34. Walsh CS, Karlan MY. Contemporary progress in ovarian cancer screening. *Current oncology reports*. 2007;9(6):485-93.
35. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecologic oncology*. 1994;55(3 Pt 2):S4-14.
36. Lufter D, Richter A, Gunther S, Flath B, Akrivakis C, Geppert R, Wernecke KD, Possinger K. A comparison of bone-related biomarkers and CA27.29 to assess response to treatment of osseous metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2000;20(6D):5099-105.
37. Hoefner DM. Serum tumor markers: part II--practical considerations and limitations of testing. *MLO: medical laboratory observer*. 2006;38(2):10-1, 4-6; quiz 8-9.
38. Hoefner DM. Serum tumor markers. Part I: Clinical utility. *MLO: medical laboratory observer*. 2005;37(12):20, 2-4.
39. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(4):719-48.
40. Crawford NP, Colliver DW, Galandiuk S. Tumor markers and colorectal cancer: utility in management. *J Surg Oncol*. 2003;84(4):239-48.
41. Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med*. 2007;18(3):175-84.
42. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World journal of surgery*. 1999;23(7):721-6.

43. Spila A, Ferroni P, Cosimelli M, D'Alessandro R, Abbolito MR, Mariotti S, Aloe S, Carone MD, Graziano F, Tedesco M, Martini F, Mancini R, Stigliano V, Roselli M, Guadagni F. Comparative analysis of CA 242 and CA 19-9 serum tumor markers in colorectal cancer patients. A longitudinal evaluation. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):1263-70.
44. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery.* 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
45. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1783-99.
46. Gall RM, Witterick IJ, Shargill NS, Hawke M. Control of bleeding in endoscopic sinus surgery: use of a novel gelatin-based hemostatic agent. *J Otolaryngol.* 2002;31(5):271-4.

11. ANEXOS

11.1. Definición de Términos

- **Tipo de cáncer.-** Definido según la localización de la tumoración. Para efectos de esta definición nos concentraremos sólo en los tumores malignos localizados en colon o en recto, con confirmación histopatológica de malignidad.
- **Clasificación histológica.-** Las NM colorectales serán clasificados en: tumores epiteliales, tumores no epiteliales, carcinomas, carcinoides y otros.
- **Clasificación TNM clínica.-** Clasificación propuesta por el *American Joint Committee on Cancer*⁴⁶, que describe la extensión del tumor primario (T), la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos cercanos (N) y la ausencia o presencia de metástasis distantes (M). De acuerdo al tamaño y/o progresión a tejidos aledaños se califica a los tumores como Tx, T0, Tis, T1, T2, T3 y T4: i) Tx si se trata de un tumor primario que no puede ser evaluado; ii) T0 si no hay evidencia de tumor primario; iii) T1, si el cáncer alcanza sólo la mucosa; iv) T2, si el cáncer se extiende hasta las *muscularis mucosae* y la submucosa; v) T3, si el cáncer alcanza hasta la *muscularis* propia; vi) T4, si el cáncer compromete estructuras vecinas. De acuerdo a los resultados de la evaluación de ganglios regionales se califica a los tumores como Nx, N0, N1, N2 o N3: i) Nx si los ganglios no pueden ser evaluados; ii) N0 si no existe compromiso ganglionar; iii) N1 si el número de ganglios comprometidos oscila entre uno y tres; iv) N2, si el compromiso tumoral se extiende a

cuatro o más ganglios linfáticos regionales. De acuerdo a la presencia de metástasis a distancia el tumor califica como Mx, M0 o M1: i) Mx cuando la presencia de metástasis no puede ser evaluada; ii) M0, cuando no son detectables; u iii) M1, cuando se evidencia metástasis a distancia. De acuerdo a esta clasificación los cáncer de colon se pueden clasificar en los siguientes estadios: I) Estadio 0: Tis, N0, M0 (Neoplasia maligna intra epitelial o "Cáncer in situ"); II) Estadio I: T1, N0, M0 o T2, N0, M0; III) Estadio IIA: T3, N0, M0; IV) Estadio IIB: T4, N0, M0; VI) Estadio IIIA: T1, N1, M0 ó T2, N1, M0; VII) Estadio IIIB: T3, N1, M0 ó T4, N1, M0; Estadio IIIC: cualquier T, N2, M0; Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1.

- **CEA.-** Niveles séricos de antígeno carcinoembrionario expresados en ng/mL.
- **AFP.-** Niveles séricos de alfafetoproteína expresados en ng/mL.
- **CA 27.29.-** Niveles séricos del antígeno cancerígeno 27.29 expresados en ui/mL.
- **CA 19-9.-** Niveles séricos del antígeno cancerígeno 19-9 expresado en ui/mL.
- **CA-125.-** Niveles séricos del antígeno cancerígeno 125 expresados en ui/mL.

11.2. Grados de evidencia

Tabla 5. MBE – Categorías de las evidencias

Categoría de Evidencia		Tipo de estudio
I.	IA	Ensayos Clínicos Aleatorizados multicéntricos
	IB	Ensayos Clínicos Aleatorizados unicéntricos
II.	IIA	Ensayos Clínicos controlados no aleatorizados
	IIB	Ensayos cuasiexperimentales
III.	Estudios descriptivos no experimentales	Estudios comparativos
		Estudios de correlación
		Estudios caso - control
IV.	Comité de expertos u opinión de expertos	

Tabla 6. MBE –Fortaleza de recomendación y niveles de evidencia

Fortaleza de recomendación		Nivel de Evidencia
A	Adecuada evidencia para adoptar una práctica	IA – IB
B	Existe cierta evidencia para adoptar la práctica	IIA – IIB
C	Insuficiente evidencia para recomendar práctica	III – IV
D	Existe cierta evidencia para no recomendar la práctica	IIA – IIB
E	Existe adecuada evidencia para no adoptar práctica	IA – IB